

⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 30 12 888 A 1

⑤ Int. Cl. 3:
C 07 J 71/00
A 61 K 31/59

⑳ Aktenzeichen:
㉔ Anmeldetag:
㉕ Offenlegungstag:

P 30 12 888.2
31. 3. 80
8. 10. 81

㉑ Anmelder:
Schering AG Berlin und Bergkamen, 1000 Berlin, DE

㉒ Erfinder:
Hilscher, Jean-Claude, Dr., 1000 Berlin, DE

BEST AVAILABLE COPY

DE 30 12 888 A 1

㉓ Neue Steroide und Verfahren zu ihrer Herstellung

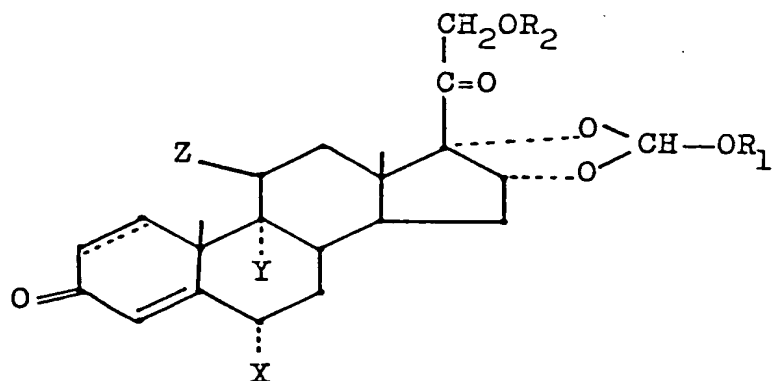
H. H. Eigendor

17 NOV. 1981

DE 30 12 888 A 1

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von Steroiden der allgemeinen Formel I



(I),

worin

..... eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung,
X ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder eine Methylgruppe,

Y und Z jeweils Wasserstoffatome oder gemeinsam eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung oder

Y ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder ein Chloratom, ein Bromatom und

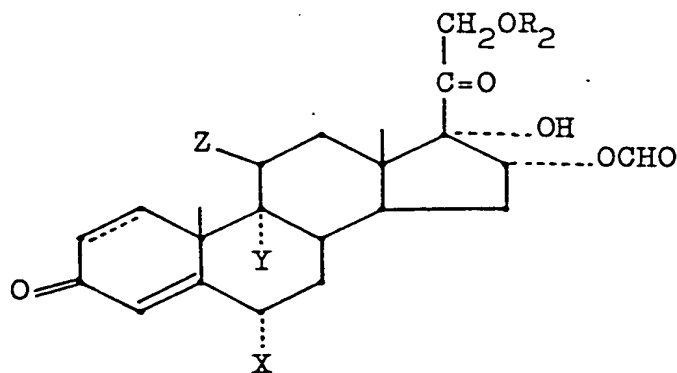
Z eine Hydroxygruppe,

R₁ eine niedere Alkylgruppe und

130041/0522

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Acylgruppe bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß man ein Steroid der allgemeinen Formel II



(II),

worin

....., X, Y, Z und R_2 die obengenannte Bedeutung besitzen,

in Gegenwart von Phosphorpentoxid mit einem Acetal der allgemeinen Formel III

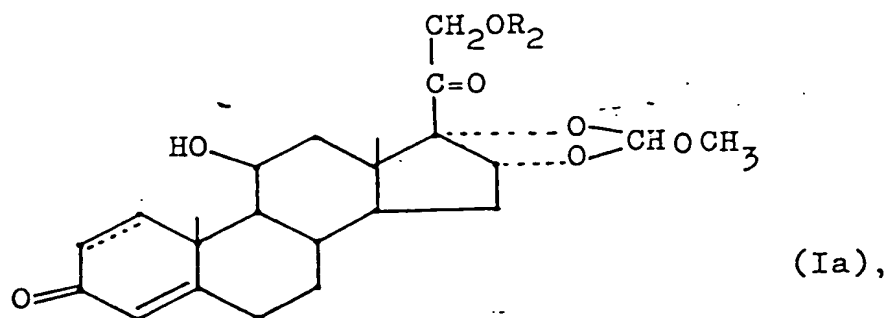


worin

R_2 die obengenannte Bedeutung besitzt und

R_3 einen niederen Alkylrest darstellt, umgesetzt.

2. Kortikoide der allgemeinen Formel I a



worin

..... und R_2 die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen.

3. 21-Acetoxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion.
4. 21-Acetoxy-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.
5. 21-Acetoxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion.
6. 11 β ,21-Dihydroxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.
7. 21-Acetoxy-9 α -brom-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

- 1 -

Neue Steroide und Verfahren zu
ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

Steroide der allgemeinen Formel I mit Z in der Bedeutung einer Hydroxygruppe sind bekanntlich pharmakologisch wirksame Substanzen (Deutsche Auslegeschrift 1 147 942). Das bekannte Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen ist aber recht aufwendig und liefert nur relativ geringe Ausbeuten an Verfahrensprodukt. Demgegenüber ist es mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens möglich, überraschenderweise wesentlich höhere Ausbeuten an Verfahrensprodukt zu erzielen.

Steroide der allgemeinen Formel I in den Y und Z jeweils zwei Wasserstoffatome oder eine Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung darstellen, können mittels bekannter Arbeitsmethoden in solche überführt werden in denen Z eine Hydroxygruppe darstellt.

Unter einer niederen Alkylgruppe R_1 und einer niederen Acylgruppe R_2 sollen vorzugsweise Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden werden.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Steroide der allgemeinen Formel II können wie folgt hergestellt werden:

10 g des entsprechenden 16α -Hydroxysteroids werden in 100 ml wasserfreier Ameisensäure suspendiert und 16 Stunden lang unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Dann gießt man das Reaktionsgemisch in 1 Liter Wasser, rührt 30 Minuten, isoliert das Kristallisat, wäscht es neutral und trocknet es im Vakuum. Das erhaltene Produkt kann direkt als Ausgangsverbindung für

das erfindungsgemäße Verfahren verwendet werden, oder es kann gewünschtenfalls auch aus Methylenchlorid-Methanol oder Aceton umkristallisiert werden.

Der Verlauf des erfindungsgemäßen Verfahrens ist für den Fachmann überraschend, da er erwarten mußte, daß unter den Bedingungen dieses Verfahrens die entsprechenden Acetale der Steroide der allgemeinen Formel II entstehen werden.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens sowie zur Erläuterung der gewerbsmäßigen Verwertbarkeit einiger erhaltener Verfahrensprodukte.

Beispiel 1

3,05 g 21-Acetoxy-16 α -formyloxy-17 α -hydroxy-4-pregnen-3,20-dion (Schmelzpunkt 190-191 $^{\circ}$ C) in 46 ml Methylenchlorid

werden mit 7,6 ml Methylal und einem Gemisch aus 1,53 g Phosphorpentoxid und 1,53 g Kieselgur versetzt und unter Stickstoff eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann filtriert man das Reaktionsgemisch, versetzt das Filtrat mit 0,5 ml Triäthylamin engt es auf 30 ml ein und kühlt auf -5 $^{\circ}$ C. Die abgetrennten Kristalle werden abfiltriert, mit 1%iger methanolischer Triäthylaminlösung gewaschen bei Raumtemperatur getrocknet, und man erhält das 21-Acetoxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-4-pregnen-3,20-dion (Schmelzpunkt 183-185 $^{\circ}$ C) in einer Ausbeute von 70,8 % der Theorie.

Beispiel 2

18,35 g 21-Acetoxy-16 α -formyloxy-17 α -hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion (Schmelzpunkt 207-210 $^{\circ}$ C) werden in 275 ml Methylenchlorid mit 46 ml Methylal, 9,18 g Phosphorpentoxid und 9,18 g Kieselgur umgesetzt, aufbereitet und man erhält das 21-Acetoxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion (Schmelzpunkt 186-187 $^{\circ}$ C) in einer Ausbeute von 75,9 % der Theorie.

Das erhaltene Produkt kann wie folgt in 11 β ,21-Dihydroxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-1,4-pregnadien-3,20-dion überführt werden:

4 g 21-Acetoxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion werden in 60 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 3,6 g N-Bromsuccinimid versetzt und auf -20 $^{\circ}$ C gekühlt. Dann tropft man unter Rühren 20 ml 10 %ige Perchlorsäure zu und rührt weitere 5 Stunden bei -20 $^{\circ}$ C, gießt das Reaktionsgemisch in 320 ml Wasser, das 2 g Natriumsulfit enthält, rührt eine Stunde, filtriert den Rückstand ab, wäscht ihn neutral und trocknet ihn bei Raumtemperatur. Man erhält 4,82 g 21-Acetoxy-9 α -brom-

11 β -hydroxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-1,4-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 164-166° C.

2,6 g des so erhaltenen Bromhydrins werden in 52 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 18,2 ml Tri-n-butylzinnhydrid versetzt und unter Rühren zwei Stunden lang in einer Stickstoffatmosphäre am Rückfluß erwärmt. Dann setzt man der Reaktionsmischung 10 mg Azoisobuttersäurenitril zu und erhitzt eine weitere Stunde. Dann wird die Mischung bei 40° C im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit 100 ml Hexan versetzt, das ausgefallene Kristallinat abgesaugt aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert und man erhält das 21-Acetoxy-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (Schmelzpunkt 206-208° C) in 61,7 % der Theorie.

0,20 g des so erhaltenen Acetats werden in 0,4 ml Methylenchlorid und 0,8 ml Methanol suspendiert auf -20° C gekühlt und unter Rühren und Stickstoff mit einer Lösung von 12,4 mg Kaliumhydroxid in 0,44 ml Methanol versetzt. Man rührt die Mischung noch 75 Minuten lang bei -20° C, neutralisiert sie mit 0,014 ml Essigsäure und gießt sie in 14 ml Wasser. Der ausgeschiedene Niederschlag wird gewaschen, getrocknet, aus Methanol-Methylenchlorid umkristallisiert und man erhält das 11 β ,21-Dihydroxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (Schmelzpunkt 197-201° C) in einer Ausbeute von 66 % der Theorie.

Beispiel 3

Unter den Bedingungen des Beispiels 1 werden 14,1 g 21-Acetoxy-16 α -formyloxy-17 α -hydroxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion (Schmelzpunkt 185-186° C) in 212 ml Methylenchlorid mit 37 ml Methylal, 7,05 g Phosphorpentoxid und 7,05 g Kieselgur umgesetzt, aufbereitet und man erhält das 21-Acetoxy-16 α ,17 α -methoxymethylenedioxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 178-181° C.

Beispiel 4

1,0 g 21-Acetoxy-16 α -formyloxy-17 α -hydroxy-4-pregnen-3,20-dion werden in 15 ml Methylenchlorid mit 4,34 ml Formaldehyddipropylacetal, 0,5 g Phosphorpentoxid und 0,5 g Kieselsäure wie im Beispiel 1 beschrieben umgesetzt, aufbereitet und man erhält nach Umkristallisation aus Äther das 21-Acetoxy-16 α ,17 α -propoxymethylenedioxy-4-pregnen-3,20-dion (Schmelzpunkt 110-115° C) in einer Ausbeute von 75,1 % der Theorie.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.